

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年3月29日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/21592 A1

(51) 国際特許分類: C07D 233/90, C07C 257/14

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06397

(22) 国際出願日: 2000年9月20日 (20.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/264818 1999年9月20日 (20.09.1999) JP
特願平11/330103

1999年11月19日 (19.11.1999) JP
特願2000/116218 2000年4月18日 (18.04.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本曹達株式会社 (NIPPON SODA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo (JP). 茨城化成株式会社 (IBARAKI KASEI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒319-1541 茨城県北茨城市磯原町磯原1309-2 Ibaraki (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 柴崎洋明

(SHIBASAKI, Hiroaki) [JP/JP]; 〒319-1541 茨城県北茨城市磯原町磯原1309-2 茨城化成株式会社内 Ibaraki (JP). 長崎文彦 (NAGASAKI, Fumihiko) [JP/JP]; 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo (JP). 高瀬 満 (TAKASE, Mitsuru) [JP/JP]. 山崎 悟 (YAMAZAKI, Satoru) [JP/JP]. 石井 裕 (ISHII, Yutaka) [JP/JP]. 大畑公彦 (OOHATA, Kimihiko) [JP/JP]; 〒949-2392 新潟県中頸城郡中郷村大字藤沢950 日本曹達株式会社 二本木工場内 Niigata (JP).

(74) 代理人: 東海裕作, 外 (TOKAI, Yusaku et al.); 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): CN, IN, KR, US.

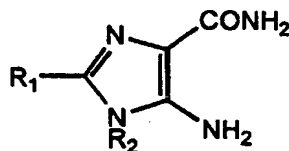
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

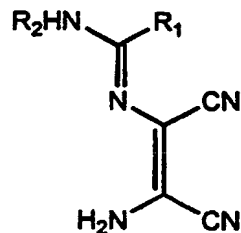
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF 4(5)-AMINO-5(4)-CARBOXAMIDOIMIDAZOLES AND INTERMEDIATES THEREOF

(54) 発明の名称: 4(5)-アミノ-5(4)カルボキサミドイミダゾール及びその中間体の製造方法



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention provides novel processes for preparing efficiently compounds of general formula (I) (wherein R₁ and R₂ are each independently hydrogen, optionally substituted C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₄ hydrocarbyl bearing an alicyclic skeleton, or the like) and intermediates thereof. Compounds of general formula (I) can be prepared by subjecting compounds of general formula (II) and/or salts thereof to cyclization hydrolysis in an aqueous basic solution. Further, compounds of general formula (II) can be prepared from industrially easily available diaminomaleonitrile in a high yield.

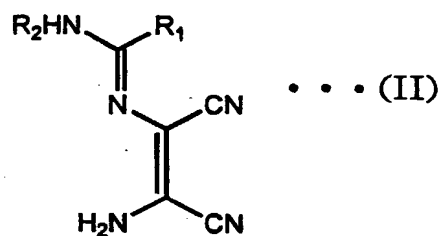
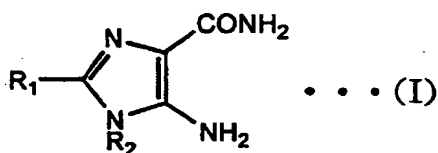
[続葉有]

WO 01/21592 A1

(57) 要約:

本発明は、式 (I) (式中、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよい $C1 \sim C10$ のアルキル基、脂環式骨格を有する $C3 \sim C14$ の炭化水素基等を表す。) で表される化合物及びその中間体を効率よく製造する新規な製造方法を提供することを目的とする。

式 (II) で表される化合物及び／又はその塩を、塩基性水溶液中で環化加水分解することにより式 (I) で表される化合物を得ることができた。さらに、式 (II) で表される化合物についても、工業的に容易に入手可能なジアミノマレオニトリルより収率よく得ることができた。



明 細 書

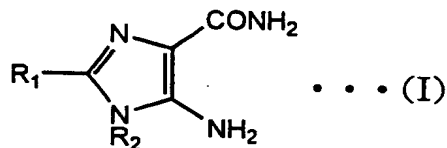
4 (5) -アミノ-5 (4) カルボキサミドイミダゾール及びその中間体の製造方法

技術分野：

本発明は、農、医薬の中間体として有用な4 (5) -アミノイミダゾール-5 (4) -カルボキサミド誘導体及びその中間体の簡便で効率のよい製造方法に関する。

従来技術：

式 (I)



で表される化合物中、例えば、1H-4 (5) -アミノイミダゾール-5 (4) -カルボキサミド (式 (I) 中、 R_1 及び R_2 は水素原子を表す：以下AICAと略す) 及びその塩酸塩は、医薬の有用な中間体であり、例えば抗がん剤ダカルバジン (dacarbazine) 及びテモゾロミド (temozoromide)、肝臓保護薬ウラザミド (urazamide) の原料として知られている。

その合成方法としては、例えば、4-ニトロイミダゾール-5-カルボキサミドを接触還元する方法、フェニルアゾマロンアミジンを蟻酸中で還元閉環する方法、 α -アミノ- α -シアノアセトアミドを原料とする方法、プリン核を有する化合物を分解する方法があるが原料的、操作的に工業的には不満足なものである。

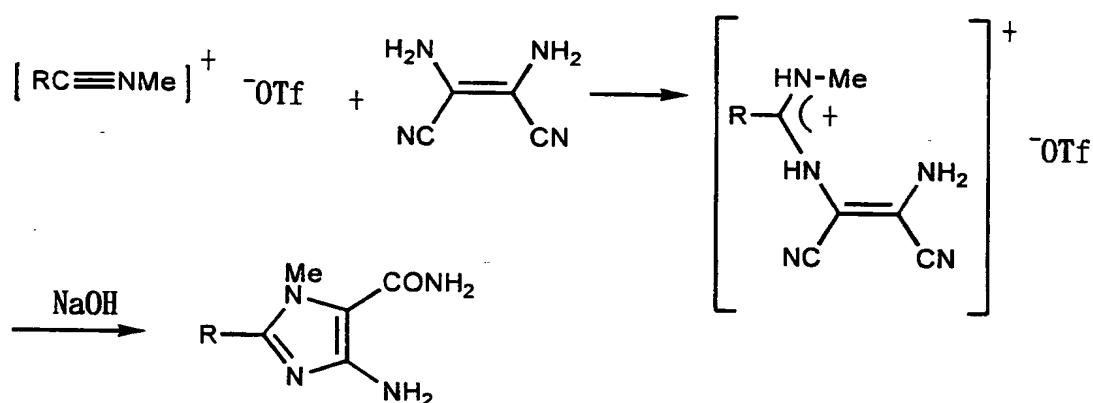
また、工業原料として利用しうるジアミノマレオニトリル (本文中以下DAMNと略す) から4、5-ジシアノイミダゾールを合成 (特公昭46-4373号公報) し、加水分解 (特公昭41-21026号公報) して1H-4 (5) -シアノイミダゾール-5 (4) -カルボキサミドを合成し、ホフマン転移反応を用いて1H-4 (5) -アミノイミダゾール-5 (4) -カルボニトリル (本文中以下

A I C Nと略す) に変換(特公昭46-10889号公報)した後、加水分解でA I C Aを合成する方法があるがホフマン転移反応の収率が低く工程数も多く、目的物の収率が低い等の問題があった。

さらに、B. L. Booth等(J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1990, 1705)は、N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムアミジン(本文中以下AMDと略す)を閉環してA I C Nを合成できることを報告しているが、A I C Aの合成については記載されていない。

また、B. L. Booth等(J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1992, 2120; J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1995, 669)は、N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)-N'-置換-ホルムアミジンを閉環して1-置換-5-アミノイミダゾール-4-カルボニトリルを合成できることを報告しているが、本願発明の目的物質の一つである1-置換-5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミドの合成については記載されていない。

また、B. L. Booth等(J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1987, 1521)は、下式に示すような1, 2-置換イミダゾール体の合成方法を報告している。



しかし、特殊なニトリリウム塩を用いているためN無置換体の合成には不向きであり、しかも環化の収率は低く、満足の行く収率で目的物を得ることはできないという問題があった。

さらに、1H-4(5)-アミノイミダゾール-5(4)-カルボキサミドをのアルキル化等の反応を行った場合、1位、3位両方にアルキル化等され、その

位置選択性が低いという問題があった。

また、式 (I) で表される化合物を合成する際の間体となり得る式 (II) で表される化合物の合成方法としては、例えば、R. F. Shuman 等 (J. Org. Chem., 1979, 44, 4532) は DAMN とホルムアミジン酢酸塩をエタノール中還流する方法により N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムアミジンを合成できることを報告している。しかし収率はわずか 2% であり、工業的製造法としては現実的でない。

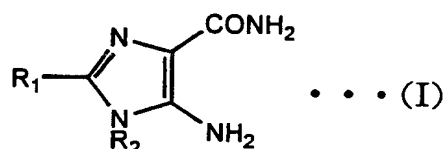
また、B. L. Booth 等 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1990, 1705) は、DAMN とトリエチルオルトホルメートをジオキサン中反応させてエチル N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムイミデートを合成し、さらクロロホルム中でアニリン塩酸塩を触媒として用いて -20℃ 以下の低温でアンモニアと反応させることにより N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムアミジンが合成できることを報告している。しかし、この方法も反応操作の煩雑さ、低温反応、使用する溶媒種の多さ及びハロゲン系溶媒による環境汚染の可能性等、問題点が多数あり、工業的製造法としては不十分であった。

発明の開示：

以上述べたように、農、医薬の中間体として有用な 4 (5) -アミノイミダゾール-5 (4) -カルボキサミド誘導体及びその中間体の簡便で効率のよい製造方法は今まで知られておらず、本願発明は、その製造方法を提供することを目的とする。

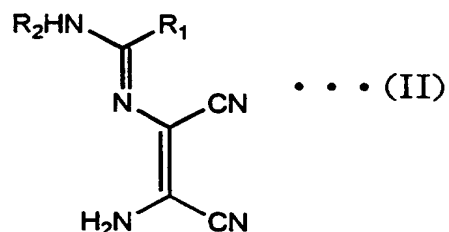
即ち、本発明は、

(構成 1) 式 (I)



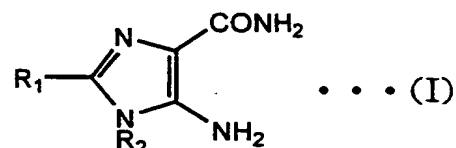
(式中、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよい C1~C10 のアルキル基、脂環式骨格を有する C3~C14 の炭化水素基、置

換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい複素環アルキル基、N無置換若しくは置換カルバモイル基、又はアルコシカルボニル基を表す。) で表される化合物の製造方法において、式 (II)

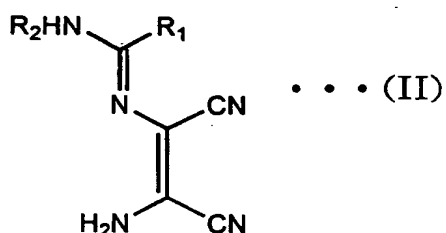


(式中、 R_1 、及び R_2 は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物及び／又はその塩を、塩基性水溶液中で環化加水分解することを特徴とする製造方法、

(構成2) 式 (I)

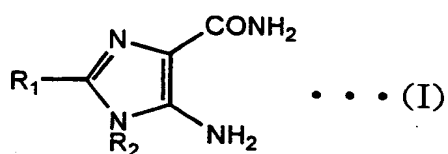


(式中、 R_1 は、水素原子、置換基を有していてもよいC1～C10のアルキル基、脂環式骨格を有するC3～C14の炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい複素環アルキル基、N無置換若しくは置換カルバモイル基、又はアルコシカルボニル基を表し、 R_2 は水素原子を表す。) で表される化合物の製造方法において、式 (II)

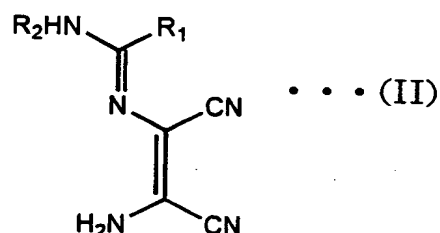


(式中、 R_1 及び R_2 は、前記と同じ意味を表す。) で表される化合物及び／又はその塩を、塩基性水溶液中で環化加水分解し、更にpHを等電点に調整し結晶を析出させることを特徴とする製造方法、

(構成3) 式 (I)



(式中、 R_1 は、水素原子、置換基を有していてもよいC1～C10のアルキル基、脂環式骨格を有するC3～C14の炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい複素環アルキル基、N無置換若しくは置換カルバモイル基、又はアルコキシカルボニル基を表し、 R_2 は水素原子を表す。)で表される化合物の製造方法において、式 (II)

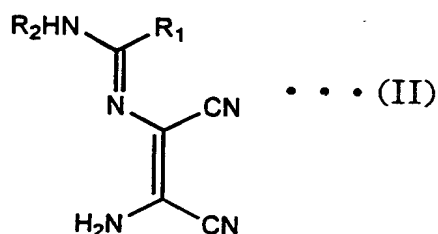


(式中、 R_1 及び R_2 は、前記と同じ意味を表す。)で表される化合物及び／又はその塩を塩基性水溶液中で環化加水分解し、さらにpHを9～13に調整し結晶を析出させることを特徴とする製造方法、

(構成4) pHを11～12の範囲に調整することを特徴とする(構成3)に記載の製造方法、

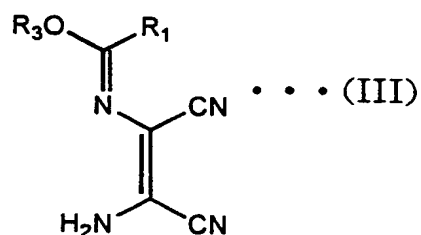
(構成5) 塩基性化合物が、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムであることを特徴とする(構成1)～(構成4)のいずれかに記載の製造方法、

(構成6) 式 (II)



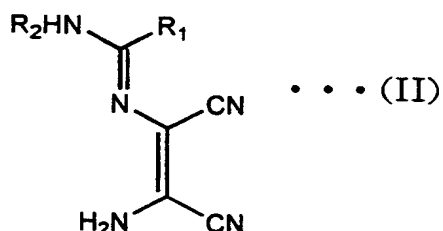
(式中、 R_1 は、前記と同じ意味を表し、 R_2 は、水素原子を表す。)で表される

化合物の製造方法において、式 (III)

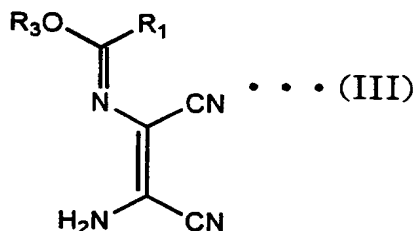


(式中、 R_1 は前記と同じ意味を表し、 R_3 は、C 1～C 6のアルキル基を表す。) で表される化合物を、C 1～C 5アルコール中でアンモニアと反応させることを特徴とする製造方法、

(構成 7) 式 (II)



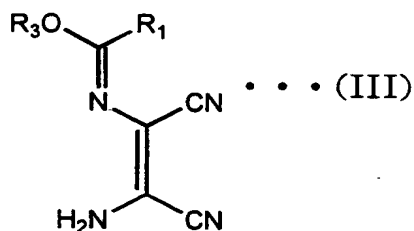
(式中、 R_1 は、前記と同じ意味を表し、 R_2 は、水素原子を表す。) で表される化合物の製造方法において、ジアミノマレオニトリルをC 1～C 5アルコール中で式 (IV) $\text{R}_1\text{C}(\text{OR}_3)_3$ (式中、 R_1 及び R_3 は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物と反応させ一般式 (III)



(式中、 R_1 及び R_3 は前記と同じ基を表す。) で表される化合物を製造し、さらにC 1～C 5アルコール中でアンモニアと反応させることを特徴とする製造方法、

(構成 8) C 1～C 5アルコールがメチルアルコール又はエチルアルコールであることを特徴とする (構成 6) 又は (構成 7) に記載の製造方法、

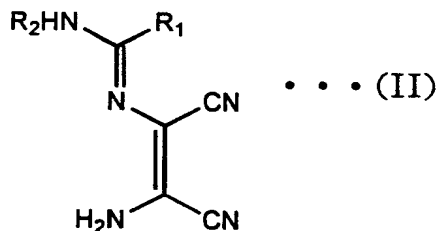
(構成 9) 式 (III)



(式中、 R_1 及び R_3 は前記と同じ基を表す。) で表される化合物の製造方法において、ジアミノマレオニトリルを C 1 ~ C 5 アルコール中で式 (IV) $\text{R}_1\text{C}(\text{OR}_3)_3$ (式中、 R_1 及び R_3 は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物と反応させることを特徴とする製造方法、

(構成 10) C 1 ~ C 5 アルコールがメチルアルコール又はエチルアルコールであることを特徴とする (構成 9) に記載の製造方法、

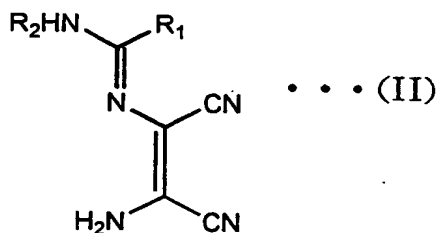
(構成 11) 式 (II)



(式中、 R_1 は、置換基を有していてもよい C 1 ~ C 10 のアルキル基、脂環式骨格を有する C 3 ~ C 14 の炭化水素基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい複素環アルキル基、N 無置換若しくは置換カルバモイル基、又はアルコキシカルボニル基を表し、 R_2 は、水素原子を表す。) で表される化合物及びその塩の製造方法において、式 (V) R_1CN (式中 R_1 は前記と同じ意味を表す。) 化合物を、酸存在下、ジアミノマレオニトリルと反応させることを特徴とする製造方法、

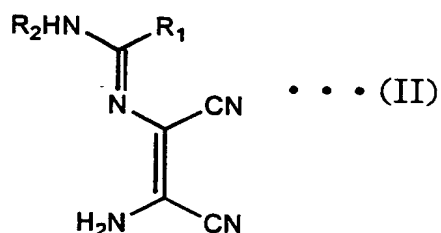
(構成 12) 酸が、無水塩化水素であることを特徴とする (構成 11) に記載の製造方法、

(構成 13) 式 (II)



(式中、 R_1 は、前記と同じ意味を表し、 R_2 は、水素原子を表す。)で表される化合物及びその塩、

(構成14)式(II)



(式中、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基、脂環式骨格を有する $C_3 \sim C_{14}$ の炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい複素環アルキル基、 N 無置換若しくは置換カルバモイル基、又はアルコキシカルボニル基を表す。)で表される化合物の製造方法において、ジアミノマレオニトリル及び式(VI) R_1CONHR_2 (式中、 R_1 及び R_2 は前記と同じ意味を表す。)で表される化合物と、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ臭化リン、ジホスホリルクロリド、塩化スルホニル、塩化スルフリル、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチルエステルなる群より選ばれる化合物を反応させることを特徴とする製造方法、(構成15)式(I)～(VI)における R_1 が、

水素原子、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC₁～C₁₀のアルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアルキル基、

脂環式骨格を有するC₃～C₁₄の炭化水素基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC₁～C₁₀のアルケニル基、
ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基で
置換されているC₁～C₁₀の直鎖又は分枝鎖を有するアルケニル基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC₁～C₁₀アルキニル基、
ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基で
置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアルキニル基、
フェニル基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素
環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されているフェニル基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有するアラルキル基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素
環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有す
るアラルキル基、
無置換の複素環基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素
環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている複素環基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有する複素環アルキル基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素
環基、アラルキル基、複素環アルキル基直鎖又は分枝鎖を有する複素環アルキル
基、
N無置換若しくは置換カルバモイル基、
又はアルコキシカルボニル基
である(構成1)～(構成3)、(構成6)、(構成7)、(構成9)、(構成11)、(構
成13)、又は(構成14)のいずれかに記載の製造方法又は化合物、
(構成16)式(I)、(II)、及び(VI)におけるR₂が、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC₁～C₁₀のアルキル基、
ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アシルオキシ基、カルバモイル
オキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニ

ル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアルキル基、
脂環式骨格を有するC 3～C 14の炭化水素基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC 1～C 10のアルケニル基、
ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基で置換されているC 1～10の直鎖又は分枝鎖を有するアルケニル基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC 1～C 10アルキニル基、
ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアルキニル基、
フェニル基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されているフェニル基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有するアラルキル基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアラルキル基、
無置換の複素環基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている複素環基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有する複素環アルキル基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、アラルキル基、複素環アルキル基直鎖又は分枝鎖を有する複素環アルキル基、
N無置換若しくは置換カルバモイル基、
又はアルコキシカルボニル基
である（構成1）又は（構成14）に記載の製造方法、
（構成17）式（I）～（VI）におけるR₁が、
水素原子、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC 1～C 10のアルキル基、

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアルキル基、

である（構成1）～（構成3）、（構成6）、（構成7）、（構成9）、（構成11）、又は（構成14）のいずれかに記載の製造方法、

（構成18）一般式（I）～（VI）における R_1 が、無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC1～C10のアルキル基である（構成1）～（構成3）、（構成6）、（構成7）、（構成9）、（構成11）、又は（構成14）のいずれかに記載の製造方法、（構成19）式（II）における R_1 が、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC1～C10のアルキル基、

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアルキル基、

脂環式骨格を有するC3～C14の炭化水素基、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC1～C10のアルケニル基、

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基で置換されているC1～10の直鎖又は分枝鎖を有するアルケニル基、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC1～C10アルキニル基、

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアルキニル基、

フェニル基、

ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されているフェニル基、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有するアラルキル基、

ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアラルキル基、

無置換の複素環基、

ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている複素環基、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有する複素環アルキル基、

ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有する複素環アルキル基、

N無置換若しくは置換カルバモイル基、

又はアルコキシカルボニル基

である（構成13）に記載の化合物、

（構成20）式（II）における R_1 が、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC1～C10のアルキル基、

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアルキル基、

である（構成13）に記載の化合物、

（構成21）式（II）における R_1 が、無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC1～C10のアルキル基である（構成13）に記載の化合物、に関する。

本発明は、式（I）で表される4-アミノイミダゾール-5-カルボキサミド誘導体の製造方法に関する。式（I）中、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよいC1～C10のアルキル基、脂環式骨格を有するC3～C14の炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよい複素環アルキル基を表す。

置換基を有していてもよいC1～C10のアルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチ

ル基、n-デシル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、4-アセトキシ-3-アセトキシメチル-ブチル基、4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-ブチル基、2-ヒドロキシエトキシメチル基、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシメチル基、4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ブチル基、5-(N-メチルカルバモイルオキシ)ブチル基、ヒドロキシカルボニルメチル基、2-クロロエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、N-置換-2-アスパラギル基等を例示することができ、脂環式骨格を有するC3~C14の炭化水素基の具体的な例としては、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキシルメチル基、1-アダマンチル基、1-アダマンチルメチル基、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタ-2, 3-エポキシ-5-イル基、シクロブチル基、2, 3-ヒドロキシメチルシクロブチル基、シクロペンチル基、1, 2-ヒドロキシメチルシクロプロピルメチル基等を例示することができる。置換基を有していてもよいアルケニル基の具体例としては、ビニル基、2-メチルビニル基、1, 2-ジクロロビニル基、シンナモイル基、3', 4'-ジメトキシシンナモイル基、アリル基、1-メチルアリル基、3-クロロ-2-プロペニル基、3-ヒドロキシ-1-ブテニル基、3-メトキシ-2-プロペニル基等を例示することができ、置換基を有していてもよいアルキニル基の具体的な例としては、エチニル基、2-プロピニル基、2-クロロエチニル基、3-クロロ-2-プロピニル基、3-ヒドロキシ-1-ブテニル基、3-アルコキシ-1-ブテニル基、3-フェニル-2-プロピニル基、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-プロペニル基等を例示することができ、置換基を有していてもよいアリール基の具体的な例としては、フェニル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 3-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-(2-クロロフェニル)フェニル基、4-(3-イソオキサゾリルフェニル)フェニル基、3-ベンジルフェニル基、2-ピリジルメチルフェニル基等を例示することができ、置換基を有していてもよいアラールキル基の具体的な例として、ベンジル基、1-メチルベンジル基、フェネチル基、4-メチルフェニルメチル基、4-クロロフェニルメチル基、3-メトキシフェニル

メチル基、3-フェノキシフェニルメチル基、4-フェニルフェニルメチル基、4-(2-(3-テトラゾリル)フェニル)フェニルメチル基、4-(2-ピリジル)フェニルメチル基、3-ベンジルフェニルメチル基、3-(2-ピリジルメチル)フェニルメチル基、4-フェニルフェニル-1-メチルメチル基等を例示することができ、置換基を有していてもよい複素環基の具体例として、2-ピリジル基、6-メチル-2-ピリジル基、6-クロロ-2-ピリジル基、6-メトキシ-2-ピリジル基、4-フェニル-2-ピリジル基、4-(4-メチルフェニル)-2-ピリジル基、6-(2-ピリジル)-2-ピリジル基、6-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジル基、4-テトラヒドロピラニル基、3-イソオキサゾリル基、 β -D-アラビノフラノシル基、 β -D-リボフラノシル基、5-ベンジルアミノ-5-デオキシ- β -D-リボフラノシル基、5-O-メチル- β -D-リボフラノシル基、5-ホスホニル-5-デオキシ- β -D-リボフラノシル基、2-デオキシ- β -D-アラビノフラノシル基、2-デオキシ- β -D-リボフラノシル基等を例示することができ、置換基を有していてもよい複素環アルキル基の具体例として、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、6-クロロ-ピリジルメチル基、6-メトキシ-2-ピリジルメチル基、3-フェニル-2-ピリジルメチル基、4-(4-メチルフェニル)-2-ピリジルメチル基、6-(2-ピリジル)-2-ピリジルメチル基、4-ベンジル-2-ピリジルメチル基、4-(3-イソオキサゾリル)-2-ピリジルメチル基、1-メチル-5-クロロ-4-ピラゾリルメチル基等を例示することができ、N-無置換若しくは置換カルバモイル基の具体例として、N-メチルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基等を例示することができ、アルコキシカルボニル基の具体例としては、t-ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基等を例示することができる。

本発明に用いられる式(II)で表される化合物中、 R_1 及び R_2 は前記と同じ意味を表し、同様の具体例を例示することができる。

式(II)で表される化合物の環化及び加水分解反応は、例えば、一般式(II)で表される化合物1モルあたり、0.5~10Lの水を加え、1~10当量、好ましくは2~8当量の塩基性化合物を用いて、1~48時間反応行う方法を例示

することができる。式 (II) で表される化合物は、塩の状態、例えば塩酸塩の状態、または塩との混合物で反応系に添加することもできる。但し、塩の状態の式 (II) で表される化合物を用いた場合、反応に用いられる塩基性化合物の量には、塩の中和に用いられる量は含まれないこととする。

反応温度は、反応時間とも関係するが、通常室温～還流温度の範囲で行われる。この場合、用いる塩基の濃度を低くし、反応時間を短くし、反応温度を低く選択すると、反応が十分完結しない場合がある。反応完了後、水溶液を室温まで冷却し、溶媒で抽出するか反応液を中和した後に水を留去して溶媒で抽出することにより、式 (I) で表される化合物を得ることができる。

必要に応じて、得られた式 (I) で表される化合物を非水溶媒に溶解し、または、反応液に塩化水素ガス或いは濃塩酸等の酸を加えれば当該塩が析出し、濾過によりこの当該塩を単離することができる。生成する当該塩は、用いる酸で一義的に決まるが、塩を中和後、別の酸を加え、また直接塩交換を行い様々の塩を合成することができる。式 (I) で表される化合物は、結晶として得られた塩を中和することによっても得ることができる。

また、式 (I) 及び (II) で表される化合物中 R_2 が水素原子場合、反応完了後、水溶液を室温まで冷却し、pHを等電点に調整し生成した結晶を濾別することで目的とする式 (I) で表わされるイミダゾール化合物を十分な純度で得ることができる。等電点は化合物によって異なるが、pHを9～13の範囲、好ましくは11～12の範囲に調製した場合によい結果を与える。

反応完結後、室温まで冷却しpH調整を行う前、活性炭等を用いて後処理する工程を設けると、得られる結晶の純度を向上させ、又は着色の問題を解決することができる場合がある。

本発明に使用される、塩基性水溶液は、塩基性を呈する化合物の水溶液であれば特に制限されず、具体的には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸マグネシウム等の炭酸塩等の水溶液を例示することができるが、特に水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの水溶液が好ましい。

本発明に用いられる式 (III) で表される化合物中、 R_1 は前記と同じ意味を表し、同様の具他例を例示することができ、 R_3 は、C 1 ~ C 6 のアルキル基を表し、具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等を例示することができる。

式 (III) で表される化合物とアンモニアから R_2 が水素原子原子である式 (II) で表される化合物を製造する方法としては、(1) 式 (III) で表される化合物の C 1 ~ C 5 アルコール溶液又は懸濁液中、アンモニアガスを吹き込む方法、(2) C 1 ~ C 5 アルコール中にアンモニアガスを吹込み溶解させた後、式 (III) で表される化合物を直接添加、又は式 (III) で表される化合物の C 1 ~ C 5 アルコール溶液又は懸濁液を添加する方法、(3) 低温で凝縮させたアンモニア中に、式 (III) で表される化合物の C 1 ~ C 5 のアルコール溶液又は懸濁液を添加する方法、(4) 上記 (1) 又は (2) の方法においてアンモニアガスの代わりにアンモニア水を用いる方法、等を例示することができる。

C 1 ~ C 5 アルコールとして、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール等を具体的に例示することができ、原料及び生成物の溶解度、回収蒸留の容易さ、価格等の面から特にメタノール、エタノールが好ましい。

反応は冷却下でも溶媒還流温度でも進行するが、アンモニアの溶解度と溶解時の発熱等を考慮すると、冷却下で反応を開始することが好ましく、具体的には、 $-20 \sim 20^\circ\text{C}$ 、さらに $0 \sim 10^\circ\text{C}$ の範囲で反応を行うのが好ましい。反応時間は、特に制限されないが、0.5 ~ 10 時間の範囲である。

反応終了後、式 (II) で表される化合物の単離は、例えば濾過により行なうことができ、溶媒に溶解している分を減らし収率向上のためには、冷却して十分析出させておくことが好ましい。

このような方法により高純度の式 (II) で表される化合物が得られるが、さらに高純度品が必要な場合には再結晶により精製することができる。

式 (III) で表され化合物は、DAMN と式 (IV) で表されるトリルアルキルオルトホルメートから製造することができる。式 (IV) で表される化合物中、 R_1

及び R_3 は前記と同じ意味を表し、同様の具体例を例示することができる。

式(III)で表される化合物を製造する方法は、アルコール系溶媒中で室温ないし加熱して行なうことができる。アルコール系溶媒としては例えばメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール等を例示することができるが、原料及び生成物の溶解度、回収蒸留の容易さ、価格等の面から特にメタノール、エタノールが好ましい。

さらに、反応中に使用した原料に由来する低級アルキルのアルコールが副生するので、使用するアルコール系溶媒としては、副生する低級アルキルのアルコールと同一とするのが、分離、回収上好ましい。さらに、アンモニアと反応させる次工程の溶媒と同一とするのが、溶媒を回収利用する点で好ましい。

反応温度は、特に制限はされないが、低温では反応が遅く長時間を要し、高温では短時間で原料が消失するが副生成物（主として環化生成物の4, 5-ジシアノイミダゾール）の増加による純度低下に注意する必要がある。反応温度は室温から溶媒還流温度の範囲が好ましい。反応時間は、特に制限されないが、例えば、0.5～10時間の範囲を例示することができる。

反応終了後式(III)で表される化合物の単離は、例えば、濾過により行なうことができ、その場合、溶媒に溶解している分を減らし収率を向上させるために0℃から室温まで冷却して十分析出させるのが好ましい。このような方法により高純度の式(III)で表される化合物が得られるが、さらに純度を上げる必要がある場合には再結晶により精製することができる。

R_2 が水素原子である式(II)で表される化合物の製造方法として、式(V) R_1CN 化合物を、酸存在下、ジアミノマレオニトリルと反応させる方法を例示することができる。

式(V) R_1CN 化合物中、 R_1 は、水素原子を含まない以外前記と同じ意味を表し、同様の具体例を例示することができる。本発明使用される酸は、酸性を呈する化合物であれば特に限定されないが、具体的には、硫酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等を例示することができる。特に、反応操作上、又経済上、塩酸が好ましく、更に無水塩化水素が特に好ましい。

一般式 (II) で表される化合物の上記方法による製造に用いる溶媒として、アルコール、ケトン類を除く工業的に使用できる一般的な溶媒を用いることができる。具体的には、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、クロロホルム、塩化メチレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒等を例示することができ、これらは単独で又は 2 種以上を混合して使用することができる。反応に使用する一般式 (V) で表わされるニトリル類が反応温度で液体の場合大過剰に用いてそのまま溶媒として用いることが好ましい。

一般式 (V) で表わされるニトリル化合物の量は用いられる DAMN の量に対して当量以上であれば特に制限されないが、溶媒として用いる場合は大過剰用いる。ニトリル化合物と DAMN との反応は通常 $-80^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われ、特に $-20^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ の範囲で行うのが好ましい。用いられる酸の量は、通常用いられる DAMN の 1 当量以上を必要とし、好ましくは 2.0 当量以上、更に好ましくは 2 ~ 5 当量の範囲が適当である。

反応は、ニトリル化合物中に酸を加え、その後 DAMN を加える方法、ニトリル化合物と DAMN の混合物中に酸を加える方法、DAMN と酸の混合物中にニトリルを加える方法いずれも採用することができる。例えば、酸として無水塩化水素として塩化水素ガスを用いる場合、ニトリル化合物を溶媒として用い、 0°C 以下で塩化水素ガスを吹き込み、更に同温度で DAMN を添加する方法を例示することができる。この場合、ニトリル化合物と DAMN の混合物中に 0°C 以下で塩化水素ガスを吹き込むことで反応させることもできる。

多くの場合、反応生成物は用いた酸との塩として系内より析出し、濾過するだけで次の反応に供試できる純度を有した化合物を得ることができる。結晶が析出しない場合、溶媒を濃縮後、ヘキサン等の非極性溶媒中に投入するか、非極性溶媒を加えることにより結晶化することができる。

また、反応後、水を加え、水層中に塩を移動させ溶媒より分離した水溶液として次の反応に供試することもできるし、用いた酸と当量以上の塩基性化合物を加え中和後、溶媒で抽出することで酸フリーの状態のアミジン化合物として次の反

応に供試することもできる。酸フリーの状態のアミジン化合物は、結晶として得られた塩を中和することによっても得ることができる。

式中 R_2 が水素原子である一般式 (II) で表わされるアミジン化合物及びその塩は新規化合物であり、一般式 (I) で表わされるイミダゾール化合物等の合成の中間体として有用な化合物である。生成するアミジンの塩は、反応に用いる酸で一義的に決まるが、塩を中和後、別の酸を加えることで、また直接塩交換を行うことで様々な塩を製造することができる。

また、一般式 (II) で表される化合物の製造方法として、ジアミノマレオニトリル及び式 (VI) R_1CONHR_2 で表される化合物と、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ臭化リン、ジホスホリルクロリド、塩化スルホニル、塩化スルフリル、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチルエステルなる群より選ばれる化合物（以下オキシ塩化リン等と略す）を反応させる方法を例示することができる。

式 (VI) で表される化合物中、 R_1 及び R_2 は、(構成1) 中の式 (I) 中の R_1 及び R_2 と同じ意味を表し、同様の具体例を例示することができる。

一般式 (II) で表される化合物の上記方法による製造に用いる溶媒として、アルコール、ケトン類を除く工業的に使用できる一般的な物を用いることができる。具体的には、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、クロロホルム、塩化メチレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒等を例示することができ、これらは単独で又は2種以上を混合して合成することができる。

上記反応は、(1) DAMN 及び式 (VI) で表される化合物の溶液または懸濁液中に、オキシ塩化リン等を添加する方法、(2) 式 (VI) で表される化合物の溶液または懸濁液中に、オキシ塩化リン等を添加し、さらに DAMN を添加する方法、(3) オキシ塩化リン等の溶液又は懸濁液中に、DAMN 及び式 (VI) で表される化合物の溶液または懸濁液を添加する方法等いずれの方法も採ることができるが、特に (1) の方法が好ましい。

反応温度は、特に制限されないが、反応を制御する上で低温で行うのが好まし

く、具体的には、 $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 、さらに $-10 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 、さらに $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ の範囲で行うのが好ましい。特に、オキシ塩化リン等を添加、又はオキシ塩化リン等に添加する際には、さらに低温で行うのが好ましく、具体的には、 $-20 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 、さらに $-10 \sim 10^{\circ}\text{C}$ の範囲で行うのが好ましい。

用いる式(VI)で表される化合物の量は、DAMNに対して1.0～2.0当量の範囲であり、1.0～1.2当量の範囲が好ましく、用いるオキシ塩化リン等の量は、式(VI)で表される化合物に対して1.0～1.5当量の範囲であり、1.0～1.1当量の範囲が好ましい。

また、用いる溶媒の量は、特に制限されないが、DAMN 1モルに対して0.1～10Lの範囲、さらに0.3～2L、さらに0.3～0.6Lの範囲が好ましい。

反応完了後、塩基性化合物の溶液を用いて反応液を中和し、析出した結晶を濾過することにより、また溶媒で抽出して、式(II)で表される化合物を得ることができる。この際用いる塩基性化合物として、具体的には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属炭酸塩等を例示することができる。

発明を実施するための最良の形態：

以下、実施例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。

実施例1

N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムアミジン(以下AMDと略す) 8.0gに水50mlと25%NaOH水溶液43.0gを加え、2時間還流下反応した。この水溶液を室温下まで冷却し、35%塩酸を加えてpHを7に調製した。反応液を減圧下で濃縮乾固した後エタノールを加え不溶物の食塩を濾別した。濾液を活性炭処理後濃縮し、AICAのエタノール溶液を得た。これに35%塩酸を加えてpHを3以下にして 10°C 以下まで冷却しここで生成した

結晶を濾別した。この結晶を乾燥して8.1gの4(5)-アミノイミダゾール-5-カルボキサミド(以下AICAと略す)塩酸塩を得た。(収率84%)

融点: 250~252℃(分解)

実施例2

イソブチロニトリル75mlを0℃まで冷却後、0℃~5℃の範囲で塩化水素ガスを9.3g吹き込んだ後、DAMN11.0gを添加した。その溶液を20~25℃で20時間反応させ、反応液を5℃以下に冷却後、得られた結晶を濾別した。その結晶をイソブチロニトリル15mlで2回洗浄後、乾燥しN-(2-アミノ-1,2-ジシアノビニル)イソブチルアミジン塩酸塩を21.4g得た。

¹H NMR (CDCl₃, TMS基準) δ 1.24(d, 6H, CH₃), 2.91(m, 1H, CH), 8.29(s, 2H, NH₂), 9.25, 9.86, 10.95(3H, アミジン・HCl)

分解点: 137-139℃

ここで得られたN-(2-アミノ-1,2-ジシアノビニル)イソブチルアミジン塩酸塩4.3gに水20mlと25%NaOH水溶液13.2gを加え、12時間還流下反応した。この水溶液を室温下まで冷却しpHを11~12の範囲に調製する。反応液を5℃以下まで冷却し、ここで生成した結晶を濾別した。この結晶を乾燥し2.4gの1H-5(4)-アミノ-2-イソプロピルイミダゾール-4(5)-カルボキサミドを得た。(収率70%)

¹H NMR (CDCl₃, TMS基準) δ 1.19(d, 6H, CH₃), 2.80(m, 1H, CH), 5.53(s, 2H, NH₂), 6.62(s, 2H, CONH₂), 11.15(1H, イミダゾール, NH)

融点: 218-224℃

実施例3

n-ブチロニトリル78mlを10℃まで冷却し、塩化水素ガスを7.15g吹き込んだ後DAMNを10.8g添加した。その溶液を48時間20℃~25℃の範囲で反応させ、反応液を5℃まで冷却後、得られた結晶を濾別した。その結晶をn-ブチロニトリル10mlで2回洗浄後、乾燥し、N-(2-アミノ-1,2-ジシアノビニル)ブチルアミジン塩酸塩を26.7g得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS基準) δ 0.95(t, 3H, CH_3), 1.70(m, 2H, CH_2), 2.50(m, 2H, CH_2), 8.33(s, 2H, NH_2), 9.19, 10.06, 11.01(5H, アミジン・HCl)

分解点: 148–151°C

ここで得られたN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ブチルアミジン塩酸塩9. 28 gに水50 mlと25% NaOH水溶液54 gを加え、14時間還流下反応した。この水溶液を室温下まで冷却しpHを11~12の範囲に調整すると結晶が生成した。反応液を5°C以下まで冷却し、結晶を濾別し、乾燥し4. 1 gの1H- 5 (4) -アミノ-2-プロピルイミダゾール-4 (5) -カルボキサミドを得た。(収率62. 3%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS基準) δ 1.19(d, 6H, CH_3), 2.80(m, 1H, CH), 5.53(s, 2H, NH_2), 6.62(s, 2H, CONH_2), 11.15(1H, イミダゾール, NH)

融点: 199–201°C

実施例4

メタノール60 mlにDAMN30. 0 g, トリメチルオルトホルメート32. 4 gを加え窒素雰囲気下65°Cで2時間、加熱攪拌した。反応液を5°Cまで冷却し析出した結晶を濾別しメタノール20 mlで洗浄した。結晶を真空乾燥して33. 6 gのメチル N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムイミデートを得た(収率80. 6%、純度95. 1%)。濾液及び洗液を一緒にして溶媒を留去し、メチル N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムイミデートの二次結晶を2. 4 g得た(純度26. 5%)。

実施例5

エタノール410 mlにDAMN200. 0 g, トリエチルオルトホルメート301. 6 gを加え窒素雰囲気下で65°Cで2時間、加熱攪拌した。反応液を3°Cまで冷却し析出した結晶を濾別した。エタノール60 mlで洗浄した後、結晶を真空乾燥して269. 1 gのエチルN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデートを得た(収率88. 6%、純度98. 0%)。

濾液及び洗液を一緒にして溶媒を留去し、エチルN-(2-アミノ-1, 2-

ジシアノビニル) ホルムイミデートの二次結晶を28.5 g 得た (純度44.6%)。

実施例6

エタノール245 ml にエチル N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデート40.0 g を加えて攪拌しながら、5℃まで冷却、アンモニア23 g を2時間かけて吹き込みそのまま7時間攪拌した。過剰のアンモニアを室温、減圧で脱気し5℃まで冷却した。析出した結晶を濾別しエタノール20 ml で洗浄し、結晶を真空乾燥して28.1 g のAMDを得た (収率85.4%、純度96.9%)。濾液及び洗液を一緒にして溶媒を留去し、AMDの二次結晶を4.4 g 得た (純度72.3%)。

実施例7

DAMN (純度98%) 11.03 g (0.1 mol) とホルムアミド4.95 g (0.11 mol) をTHF 100 ml に溶解し、5℃に冷却した。内温を5℃に保ちながら、オキシ塩化リン16.87 g (0.11 mol) を30分かけて滴下した後、液温を徐々に室温まで昇温し終夜攪拌した。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液383.92 g で中和し、析出した結晶を濾過、乾燥し、AMD 9.20 g (収率68.1%) を得た。

実施例8

DAMN (純度98%) 11.03 g (0.1 mol) とホルムアミド4.95 g (0.11 mol) をTHF 50 ml に溶解し、5℃に冷却した。内温を5℃に保ちながら、オキシ塩化リン16.87 g (0.11 mol) を45分かけて滴下した後、液温を徐々に室温まで昇温し終夜攪拌した。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液505.33 g で中和し、析出した結晶を濾過、乾燥し、AMD 12.39 g (収率91.7%) を得た。

実施例9

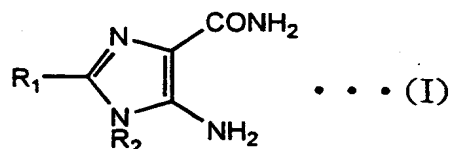
DAMN (純度98%) 110.32 g (1.0 mol) とホルムアミド49.54 g (1.1 mol) をTHF 500 ml に溶解し、5℃に冷却した。内温を5℃に保ちながら、オキシ塩化リン168.66 g (1.1 mol) を1.5時間かけて滴下した後、液温を徐々に室温まで昇温し4時間攪拌した。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液5362.9 g で中和し、析出した結晶を濾過、乾燥し、AMD 118.17 g (収率87.4%) を得た。

産業上の利用可能性：

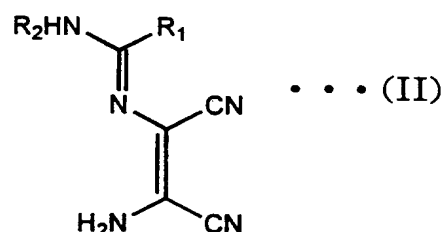
以上述べたように、本発明の方法は、工業的に容易に入手可能なジアミノマレオニトリルを原料として使用することができ、短工程でしかも簡便な後処理操作で目的とする、4(5)-アミノイミダゾール-5(4)-カルボキサミド誘導体を収率、純度よく製造することができるため、工業的な生産方法としては好適である。得られた4(5)-アミノイミダゾール-5(4)-カルボキサミド誘導体は農医薬の中間体として広くされる化合物である。4(5)-アミノイミダゾール-5(4)-カルボキサミド誘導体の製造中間体である、N-(2-アミノ-1,2-ジシアノビニル)アミジンについても、ジアミノマレオニトリルより、従来の方法と比較して簡便な方法で得ることが可能となり、これらは、他のヘテロ環合成の中間体としても有用な化合物である。

請 求 の 範 囲

1. 式 (I)

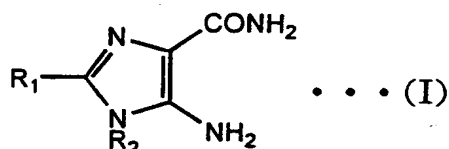


(式中、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよい C 1 ~ C 1 0 のアルキル基、脂環式骨格を有する C 3 ~ C 1 4 の炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい複素環アルキル基、N無置換若しくは置換カルバモイル基、又はアルコキシカルボニル基を表す。) で表される化合物の製造方法において、式 (II)



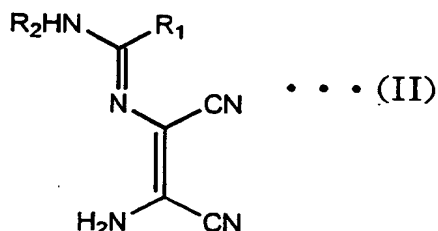
(式中、 R_1 、及び R_2 は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物及び／又はその塩を、塩基性水溶液中で環化加水分解することを特徴とする製造方法。

2. 式 (I)



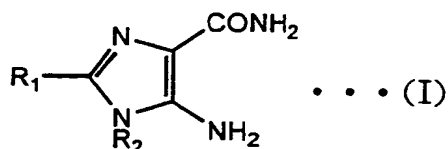
(式中、 R_1 は、水素原子、置換基を有していてもよい C 1 ~ C 1 0 のアルキル基、脂環式骨格を有する C 3 ~ C 1 4 の炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい複素環アルキル基、N無置換若しくは置換カルバモイル基、又はアルコキシカルボニル基を表し、 R_2 は水素原子を表す。) で表される化合物の製造方法にお

いて、式 (II)

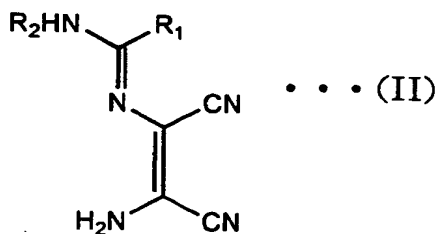


(式中、 R_1 及び R_2 は、前記と同じ意味を表す。) で表される化合物及び／又はその塩を、塩基性水溶液中で環化加水分解し、更に pH を等電点に調整し結晶を析出させることを特徴とする製造方法。

3. 式 (I)



(式中、 R_1 は、水素原子、置換基を有していてもよい C1～C10 のアルキル基、脂環式骨格を有する C3～C14 の炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい複素環アルキル基、N 無置換若しくは置換カルバモイル基、又はアルコキシカルボニル基を表し、 R_2 は水素原子を表す。) で表される化合物の製造方法において、式 (II)

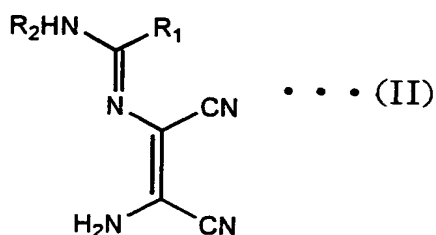


(式中、 R_1 及び R_2 は、前記と同じ意味を表す。) で表される化合物及び／又はその塩を塩基性水溶液中で環化加水分解し、さらに pH を 9～13 に調整し結晶を析出させることを特徴とする製造方法。

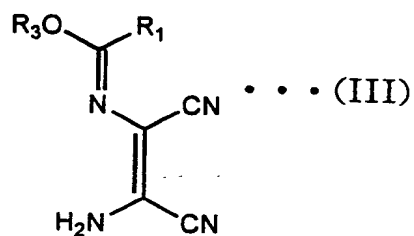
4. pHを11～12の範囲に調整することを特徴とする請求項3に記載の製造方法。

5. 塩基性化合物が、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムであることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

6. 式 (II)

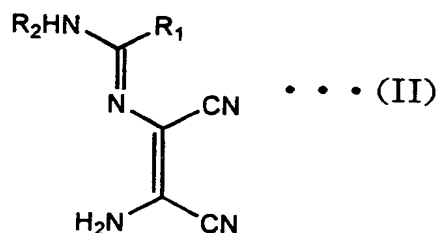


(式中、 R_1 は、前記と同じ意味を表し、 R_2 は、水素原子を表す。) で表される化合物の製造方法において、式 (III)



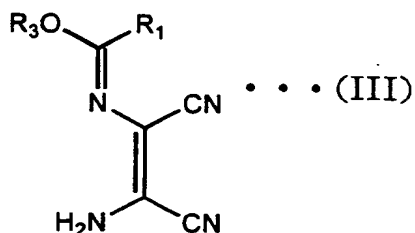
(式中、 R_1 は前記と同じ意味を表し、 R_3 は、C1～C6のアルキル基を表す。) で表される化合物を、C1～C5アルコール中でアンモニアと反応させることを特徴とする製造方法。

7. 式 (II)



(式中、 R_1 は、前記と同じ意味を表し、 R_2 は、水素原子を表す。) で表される化合物の製造方法において、ジアミノマレオニトリルをC1～C5アルコール中

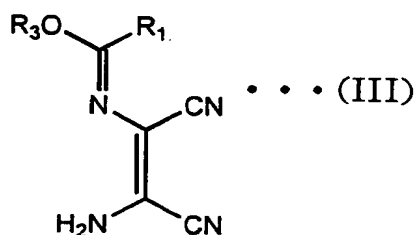
で式 (IV) $R_1C(OR_3)_3$ (式中、 R_1 及び R_3 は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物と反応させ一般式 (III)



(式中、 R_1 及び R_3 は前記と同じ基を表す。) で表される化合物を製造し、さらに C 1 ~ C 5 アルコール中でアンモニアと反応させることを特徴とする製造方法。

8. C 1 ~ C 5 アルコールがメチルアルコール又はエチルアルコールであることを特徴とする請求項 6 又 7 に記載の製造方法。

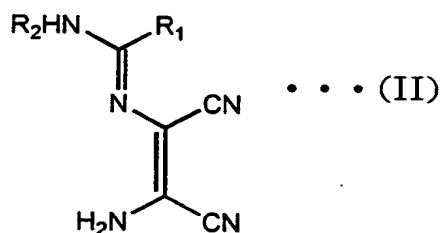
9. 式 (III)



(式中、 R_1 及び R_3 は前記と同じ基を表す。) で表される化合物の製造方法において、ジアミノマレオニトリルを C 1 ~ C 5 アルコール中で式 (IV) $R_1C(OR_3)_3$ (式中、 R_1 及び R_3 は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物と反応させることを特徴とする製造方法。

10. C 1 ~ C 5 アルコールがメチルアルコール又はエチルアルコールであることを特徴とする請求項 9 に記載の製造方法。

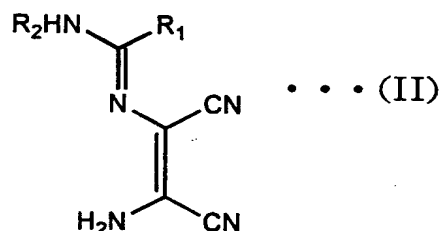
11. 式 (II)



(式中、 R_1 は、置換基を有していてもよい $\text{C}1\sim\text{C}10$ のアルキル基、脂環式骨格を有する $\text{C}3\sim\text{C}14$ の炭化水素基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい複素環アルキル基、 N 無置換若しくは置換カルバモイル基、又はアルコキシカルボニル基を表し、 R_2 は、水素原子を表す。)で表される化合物及びその塩の製造方法において、式(V) R_1CN (式中 R_1 は前記と同じ意味を表す。)化合物を、酸存在下、ジアミノマレオニトリルと反応させることを特徴とする製造方法。

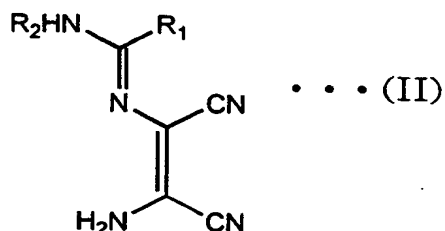
12. 酸が、無水塩化水素であることを特徴とする請求項11に記載の製造方法。

13. 一般式 (II)



(式中、 R_1 は、前記と同じ意味を表し、 R_2 は、水素原子を表す。)で表される化合物及びその塩。

14. 一般式 (II)



(式中、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}1 \sim \text{C}10$ のアルキル基、脂環式骨格を有する $\text{C}3 \sim \text{C}14$ の炭化水素基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい複素環アルキル基、 N 無置換若しくは置換カルバモイル基、又はアルコキシカルボニル基を表す。) で表される化合物の製造方法において、ジアミノマレオニトリル及び式 (VI) R_1CONHR_2 (式中、 R_1 及び R_2 は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物と、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ臭化リン、ジホスホリルクロリド、塩化スルホニル、塩化スルフリル、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチルエステルなる群より選ばれる化合物を反応させることを特徴とする製造方法。

15. 式 (I) ~ (VI) における R_1 が、

水素原子、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有する $\text{C}1 \sim \text{C}10$ のアルキル基、

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアルキル基、

脂環式骨格を有する $\text{C}3 \sim \text{C}14$ の炭化水素基、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有する $\text{C}1 \sim \text{C}10$ のアルケニル基、

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基で置換されている $\text{C}1 \sim 10$ の直鎖又は分枝鎖を有するアルケニル基、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有する $\text{C}1 \sim \text{C}10$ アルキニル基、

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアルキニル基、
フェニル基、

ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されているフェニル基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有するアラルキル基、

ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアラルキル基、

無置換の複素環基、

ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている複素環基、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有する複素環アルキル基、

ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有する複素環アルキル基、

N無置換若しくは置換カルバモイル基、

又はアルコキシカルボニル基

である請求項1～3、6、7、9、11、又は14のいずれかに記載の製造方法。

16. 式(I)、(II)、及び(VI)における R_2 が、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC1～C10のアルキル基、

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアルキル基、

脂環式骨格を有するC3～C14の炭化水素基、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC1～C10のアルケニル基、

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基で置換されているC1～10の直鎖又は分枝鎖を有するアルケニル基、

無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC1～C10アルキニル基、
ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基で
置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアルキニル基、
フェニル基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素
環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されているフェニル基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有するアラルキル基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素
環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有す
るアラルキル基、
無置換の複素環基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素
環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている複素環基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有する複素環アルキル基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素
環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有す
る複素環アルキル基、
N無置換若しくは置換カルバモイル基、
又はアルコキシカルボニル基
である請求項1又は14に記載の製造方法。

17. 式(I)～(VI)におけるR₁が、
水素原子、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC1～C10のアルキル基、
ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アシルオキシ基、カルバモイル
オキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニ
ル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有
するアルキル基、
である請求項1～3、6、7、9、11、又は14のいずれかに記載の製造方法。

18. 一般式 (I) ~ (VI) における R_1 が、無置換の直鎖又は分枝鎖を有する $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基である請求項 1 ~ 3、6、7、9、11、又は 14 のいずれかに記載の製造方法。

19. 式 (II) における R_1 が、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有する $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基、
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、カルバモイル
オキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニ
ル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有
するアルキル基、
脂環式骨格を有する $C_3 \sim C_{14}$ の炭化水素基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有する $C_1 \sim C_{10}$ のアルケニル基、
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基で
置換されている $C_1 \sim 10$ の直鎖又は分枝鎖を有するアルケニル基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキニル基、
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基で
置換されている直鎖又は分枝鎖を有するアルキニル基、
フェニル基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素
環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されているフェニル基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有するアラルキル基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素
環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有す
るアラルキル基、
無置換の複素環基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素
環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている複素環基、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有する複素環アルキル基、
ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、複素

環基、アラルキル基、複素環アルキル基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有する複素環アルキル基、
N無置換若しくは置換カルバモイル基、
又はアルコキシカルボニル基
である請求項13に記載の化合物。

20. 式(II)における R_1 が、
無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC1～C10のアルキル基、
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、カルバモイル
オキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニ
ル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基で置換されている直鎖又は分枝鎖を有
するアルキル基、
である請求項13に記載の化合物。

21. 式(II)における R_1 が、無置換の直鎖又は分枝鎖を有するC1～C10
のアルキル基である請求項13に記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06397

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D233/90, C07C257/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D233/90, C07C257/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 3778446, A (WEIGERT F.J.), 11 December, 1973 (11.12.73), each Patr-A in EXAMPLES 1,3,4,7 (Family: none)	9
A	BOOTH B.L. et.al., "Synthesis of 4-and5-Disubstituted 1-benzylimidazoles, Important Precursors of Purine Analog", Jounal of Heterocyclic Chemistry; vol.31 (No.2) p345-350 (1994)	1-21
A	BOOTH B. L. et. al., "Synthesis of [1 α ,2 β ,3 α]-5-amino-[2,3-bis(benzoyloxymethyl)cyclobut yl]imidazoles", Tetrahedron Letters; Vol.34 (No.34) pp.5503-5506 (1993)	1-21
A	JP, 51-19127, A (Kyowa Gas Chemical Ind. Co., Ltd.), 16 February, 1976 (16.02.76), page 2, lower left column; compound 12)	13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means

"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 December, 2000 (13.12.00)

Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06397

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 7 to 11 relate to processes for the preparation of substances different from the compounds of claim 13 which are used as the starting material in claim 1, and thus do not correspond to processes for the preparation of the compounds of claim 13.

Therefore, this international application includes two inventions, i.e., (1) processes for the preparation of compounds of general formula (I) (claims 1 to 5), compounds of general formula (II) useful as the starting material in the processes (claims 13 and 19 to 21), and processes for the preparation of the compounds (II) (claims 6, 11, 12, 14, and 15 to 19); and (2) processes for the preparation of compounds of general formula (III).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D233/90, C07C257/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D233/90, C07C257/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 3778446, A (WEIGERT F.J.) 11.12月.1973 (11.12.73)EXAMPLE 1,3,4,7の各Patr-A参照。 (ファミリーなし)	9
A	BOOTH B.L. et.al. "Synthesis of 4-and5-Disubstituted 1-benzy limidazoles, Important Precursors of Purine Analogs" Jounal of Heterocyclic Chemistry; vol. 31 (No. 2) p345-350 (1994)	1-21

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.12.00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	BOOTH B.L. et.al. "Synthesis of [1 α , 2 β , 3 α]-5-amino-[2, 3-bis (benzoyloxymethyl)cyclobutyl]imidazoles" Tetrahedron Letters;vol. 34 (No. 34)p5503-5506 (1993)	1 - 2 1
A	J P, 5 1 - 1 9 1 2 7, A (協和ガス化学工業株式会社) 16. 2月. 1976 (16. 02. 76) 2 頁左下欄、化合物12) 参照。	1 3

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲7-11は、請求の範囲1における出発物である請求の範囲13の化合物とは別の物質の製造に係る発明であり、請求の範囲13の化合物の製造法に該当しない。
したがって、この出願は、
式(I)の化合物の製法 (請求の範囲1~5)、及びその出発物である式(II)の化合物 (請求の範囲13及び19-21)、及びその製法 (請求の範囲6, 11, 12, 14, 15~19) の発明;
及び、
式(III)の化合物の製法
の2の発明を包含する。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



7

8

9

10

11